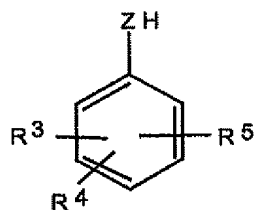
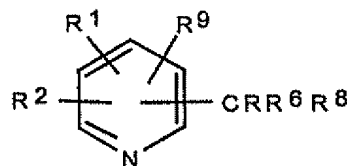
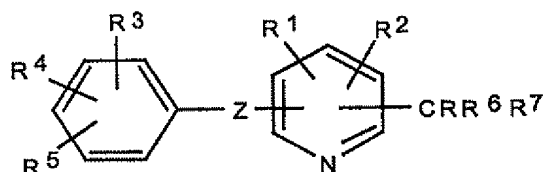


L1 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2002 ACS
 AN 86:72448 CA
 TI Pyridine derivatives
 IN Maeda, Ryozi; Hirose, Katsumi
 PA Shionogi and Co., Ltd., Japan
 SO Japan. Kokai, 6 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 51080862	A2	19760715	JP 1975-1570	19741224
GI	JP 57053785	B4	19821115		



AB Pyridines I (R, R¹, R² = H, alkyl; R¹R² may form ring; R³, R⁴, R⁵ = H, alkyl, alkoxy, CONH₂, CO₂H NH₂, NO₂, cyano, CF₃, HO, acyloxy, acylamino, halo; R³R⁴ may form a ring; R⁶ = cyano, CONH₂, CO₂H, its esters; R⁷ = H, cyano, CONH₂, CO₂H, its esters; Z = O, S) and their N-oxides were prepd. by reaction of II (R⁸ = cyano, CONH₂, CO₂H, its esters; R⁹ = halo, 2-NO₂, 4-NO₂) or their N-oxides with III followed by hydrolysis or decarboxylation if needed. I had antiinflammatory, antirheumatic, and analgesic activities (no data). Thus, a mixt. of di-Et [2-methyl-2-(6-nitro-3-pyridyl)]malonate 22, 4-isobutylphenol 12, and K₂CO₃ 16.5 g in DMF was stirred 6 hr at 130.degree. to give 63% di-Et [2-methyl-2-[6-(4-isobutylphenoxy)-3-pyridyl]]malonate (IV). Hydrolysis of IV in EtOH with 20% aq. KOH 30 min at room temp. gave 14.4 g free acid (V). Heating V 30 min at 80.degree. gave 10.8 g 2-[6-(4-isobutylphenoxy)-3-pyridyl]propionic acid. Among 86 addnl. I prepd. were 2-(6-phenoxy-3-pyridyl)propionic acid, 2-(2-phenoxy-3-pyridyl)propionic acid, 2-(2-phenoxy-4-pyridyl)propionic acid, and 2-[6-(4-chlorophenoxy)-3-pyridyl]propionic acid N-oxide.

③日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公告

⑫特許公報(B2)

昭57-53785

⑤ Int.Cl. ³	識別記号	序内整理番号	②④公告 昭和57年(1982)11月15日
C 07 D 213/64		7138-4C	発明の数 2
213/65		7138-4C	
213/68		7138-4C	
213/70		7138-4C	
213/89		7138-4C	
215/22		6675-4C	
217/24		6675-4C	
//A 61 K 31/44	AAH		
31/47	ABE		
	ABG		

(全8頁)

1

2

⑭ビリジンを誘導体の製造法

①特 願 昭50-1570

②出 願 昭49(1974)12月24日

③公 開 昭51-80862

④昭51(1976)7月15日

⑤発 明 者 前田豊三

大阪市東住吉区漫堂町1の102

⑥発 明 者 広瀬勝己

岸和田市東ヶ丘町 808 の55

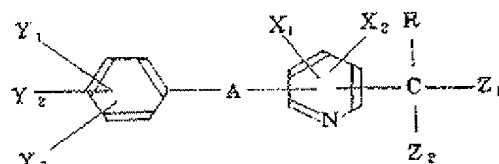
⑦出 願 人 塩野義製薬株式会社

大阪市東区通修町 3 丁目12番地

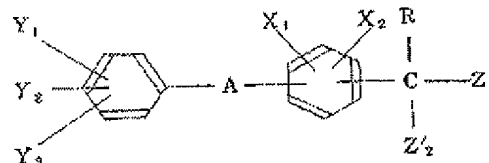
⑧代 理 人 井國士 岩崎光緒

⑯特許請求の範囲

1 下記一般式(Ⅱ')で示される化合物またはそのN-オキシドを加水分解および脱炭酸反応に付して一般式(Ⅲ)で示される化合物またはそのN-オキシドを得ることを特徴とするビリジン誘導体の製造法。



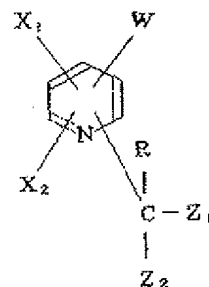
(Ⅱ')



(Ⅲ)

(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Rは水素またはアルキル基を表わし、X₁およびX₂はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基が結合して脂環または芳香環を形成してもよく、Z₁はカルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、Z₂はカルボン酸エステル基を表わし、Z₁は水素を表わす。)

2 一般式(Ⅰ)で示される化合物またはそのN-オキシドに一般式(Ⅱ)で示される化合物を反応させ、さらに加水分解および脱炭酸反応に付して一般式(Ⅲ)で示される化合物またはそのN-オキシドを得ることを特徴とするビリジン誘導体の製造法。

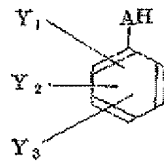


(Ⅰ)

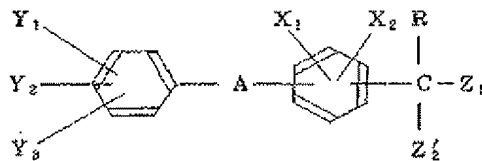
(2)

特公 昭57-53785

3



(II)



(III)

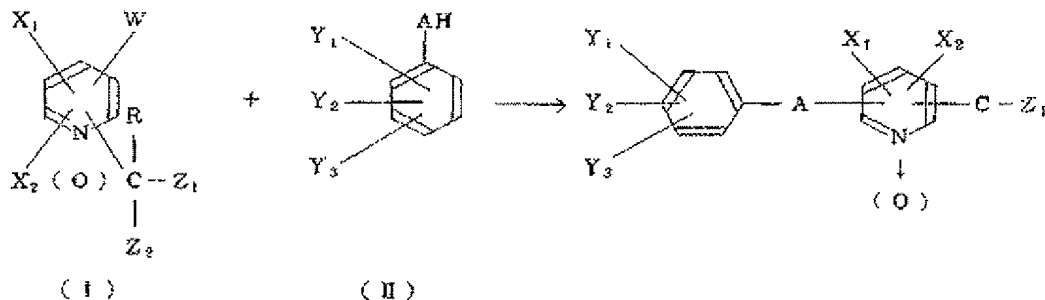
(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Rは水素 またはアルキル基を表わし、Wはハロゲンまたは 2位もしくは4位のニトロ基を表わし、X₁ およ びX₂ はそれぞれ水素、アルキル基または両者が 結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、 Y₁、Y₂およびY₃ はそれぞれ水素、アルキル基、

※アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、 アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメ チル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ 基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置 換基が結合して脂環または芳香環を形成してもよ く、Z₁ はカルボキシ基またはカルボン酸エステ ル基を表わし、Z₂ はカルボン酸エステル基を表 わし、Z₂は水素を表わす。)

発明の詳細な説明

本発明はビリジン誘導体の製造法に関し、その 目的は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および 鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中間体と して有用なビリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲン/ピ リジン誘導体またはそのN-オキシドにフェノール 類またはチオフェノール類を反応させて、さら に加水分解および脱炭酸反応に対してフェノキシ ビリジン誘導体またはチオフェニルビリジン誘導 体あるいはそれらのN-オキシドを得る点にあり、



(I)

(II)

(III)

(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Rは水素 またはアルキル基を表わし、Wはハロゲンまたは 2位もしくは4位のニトロ基を表わし、X₁ およ びX₂ はそれぞれ水素、アルキル基または両者が 結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、

Y₁、Y₂およびY₃ はそれぞれ水素、アルキル基、 アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、 アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメ チル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ 基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置

(3)

特公 昭57-53785

5

換基が縮合して脂環または芳香環を形成してもよく、 Z_1 はカルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、 Z_2 はカルボン酸エステルを表わし、 Z_3 は水素を表わす。）

すなわち、本発明は一般式(I)で示されるように、その一方もしくは両方のカルボキシ基がエステル化されていてもよいマロン酸基またはそのマロン酸の α 位がアルキル基で置換されていてもよいマロン酸基を有し、かつその任意の位置がハロゲン(例えば、臭素、塩素、フッ素など)で置換されているかまたはその2位もしくは4位がニトロ基で置換されているビリジン誘導体またはそのN-オキシドに、フェノール類またはチオフェノール類(II)を反応させて、得られた化合物(III)を加水分解および脱炭酸反応に付し、一般式(III)で表わされるビリジン誘導体を得る方法を提供するものである。

本発明方法の原料化合物の一つであるビリジン誘導体またはそのN-オキシド(I)は上記したようなマロン酸基をビリジン環の任意の位置に有し、さらにハロゲンまたはニトロ基で置換されているが、その上に同一または相異なる1〜2個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)で置換されていてもよいし、ビリジン環がベンゼン環のような芳香環またはシクロペンタン環もしくはシクロヘキサン環のような脂環と縮合していてもよい。反応させるフェノール類またはチオフェノール類(II)はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基など)、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシロキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ基など)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノ基など)およびハロゲン(例えば、塩素、臭素、フッ素、弗素など)から選ばれる同一または相異なる1〜3個の置換基を有していてもよい。またベンゼン等の芳香環または、シクロヘキサン、シクロペンタンなどの脂環を縮合環として有していてもよい。

本発明方法は塩基性物質(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸ア

6

ルカリなど)の存在下あるいは不存在下にビリジン誘導体またはそのN-オキシド(I)にフェニル化合物(II)を縮合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒(例えば、ビリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノールなど)中、室温ないし溶媒の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類を反応に供する場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を用い反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物を用いる場合には反応溶媒とかなさせることも可能である。

上記反応工程により得られたフェノキシビリジン誘導体、フェニルチオビリジン誘導体あるいはそのN-オキシドはさらに加水分解反応および脱炭酸反応に付されつ。

ここで行われる加水分解反応はエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲すればよく、水またはその他の含水溶媒中で、酸(例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など)またはアルカリ(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど)を用いて室温または加熱下に行われる。

脱炭酸反応はマロン酸基の一方のカルボキシ基の脱離のために実施される。場合によっては、上記加水分解処理に際して脱炭酸反応が同時に進行し、改めて脱炭酸処理をする必要がない場合もあるが、加熱などの常套手段によりカルボキシ基1個の脱離が容易に行なわれる。

なお、原料化合物としてN-オキシドを用いるがN-オキシドを目的化合物としない場合は各工程の前後で適宜還元し対応するビリジン誘導体に変換することを考慮すればよく、また逆にN-オキシドを所望する場合は適宜酸化反応に付せばよい。またベンゼン環上あるいはビリジン環上の置換基が縮合反応、加水分解および脱炭酸処理により影響を受ける場合は処理前における保護基の導入あるいは処理後の再修飾など通常の化学反応で用いられる方法により所望する目的物を得ることができる。

かくして得られたビリジン誘導体またはそのN-オキシドがカルボキシ基を有する場合は、さらに分離、精製または製剤化などの種々の目的に

(4)

特公 昭57-53785

7

8

じて、これを適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど）、その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することができる。

本発明の目的化合物であるビリジン誘導体およびそのN-オキシド(Ⅰ)ならびにその塩類は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬、塗布薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用しうる。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例 1

ジエテル〔2-メチル-2-(6-ニトロ-3-ビリジル)〕マロネート2.2g、4-イソブチルフェノール1.2gおよび炭酸カリウム粉末1.65gをジメチルホルムアミドに懸濁し、かきまぜながら130℃で5時間反応させる。溶媒を留去後残渣に氷水を加えベンゼンで抽出する。抽出液を10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し溶媒を留去する。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し30%ベンゼン/ヘキサン、60%ベンゼン/ヘキサン、67%ベンゼン/ヘキサンおよび20%エーテル/ベンゼンよりジエテル〔2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ビリジル)〕マロネート1.85gを得る（収率63%）。
bp_{0.12} 145-155℃。

本品を20%水酸化カリウム水溶液90mlとエタノール90mlの混液に溶解し室温で30分間放置する。エーテルを留去後残渣に少量の水を加えエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸でpH 4に調整し、エーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去し2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ビリジル)マロネート1.44gを得る。本品を80℃水浴上で30分間加熱後希炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解しエーテルで洗浄する。塩酸でpH 4に調整後エー

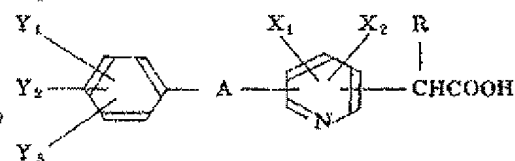
テルで抽出し抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去すると油状物10.8gが得られる。シクロヘキサン/ヘキサンより結晶化し、さらにエーテル/ヘキサンより再結晶するとmp 77~78℃の結晶として2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ビリジル)プロピオン酸8.2gが得られる。該化合物のカルシウム塩1水和物はmp 146~148℃を示す。

実施例 2

ジエテル〔2-メチル-2-(6-クロロ-3-ビリジル)〕マロネート5.71g、フェノール2.02g、炭酸カリウム粉末4.5gおよび酸化第二銅0.71gをビリジン40mlに懸濁し、かきまぜながら160℃で16時間反応させる。冷却後濾過し、残渣をベンゼンで洗浄し濾液およびベンゼン洗液を合し、溶媒を留去する。残渣にベンゼンを加え、10%水酸化ナトリウム水溶液、水、10%希塩酸および水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトに付しベンゼンで溶出、溶媒を留去するとジエテル〔2-メチル-2-(6-フェノキシ-3-ビリジル)〕マロネート5.5gを油状物として得る。本品を以下実施例1と同様に処理すると2-(6-フェノキシ-3-ビリジル)プロピオン酸の油状物3.7gを得る。ヘキサン/エーテルより結晶化および再結晶をするとmp 92-94℃を示す。

実施例 3-85

実施例1または2と同様にして下記の化合物を得る。なお、Y₁、Y₂およびY₃欄の例えば4-C1とはベンゼン環の4位をクロロ基が置換していることを表わし、同様にX₁およびX₂欄ではビリジン環上の置換基を表わす。-A-欄においては例えば2-Oはビリジン環の2位がエーテル結合をしていることを表わす。融点の欄においては例えばCa 2H₂Oはカルシウム塩2水和物を表わす。



(5)

特公 昭57-53785

9

10

実施例No.	Y ₁	Y ₂	Y ₃	-A-	X ₁	X ₂	R -CHCOOH の位置	R	mp (°C)
3	H	H	H	2-O	H	H	3	Me	94~95
4	H	H	H	2-O	H	H	4	H	93~94 d
5	H	H	H	2-O	H	H	4	Me	98~99 d
6	H	H	H	2-O	5・5-ベンゾ		4	Me	Ca 1.5 H ₂ O 216~217
7	H	H	H	2-S	H	H	4	Me	Ca 1/2 H ₂ O 140~141
8	H	H	H	4-O	H	H	3	Me	145~146
9	H	H	H	5-O	H	H	3	Me	135~135.5
10	H	H	H	6-O	H	H	2	Me	Ca 2 H ₂ O 135~136
11	H	H	H	6-O	H	H	3	H	83.5~85
12	H	H	H	6-O	2-Me	H	3	Me	92~93
13	H	H	H	6-O	4-Me	H	3	Me	135~136
14	H	H	H	6-O	5-Me	H	3	Me	107~108
15	H	H	H	6-O	2-Me	4-Me	3	Me	Ca 1.5 H ₂ O 218 d
16	H	H	H	6-O	4-Me	5-Me	3	Me	144~143
17	H	H	H	6-O	4・5-(CH ₂) ₄ -		3	Me	151~152
18	H	H	H	6-O	4・5-ベンゾ		3	Me	122~123
19	H	H	H	6-S	H	H	3	Me	114.5~ 115.5
20	4-Me	H	H	2-O	H	H	4	Me	101~102 d
21	4-Me	H	H	2-O	H	H	4	Me	129~130 d
22	4-CONH ₂	H	H	2-O	H	H	4	Me	160~162, 200~201 (発熱)
23	4-COOH	H	H	2-O	H	H	4	Me	154~156 d
24	4-NH ₂	H	H	2-O	H	H	4	Me	132~133 d
25	4-NO ₂	H	H	2-O	H	H	4	Me	115~116 d

(6)

特公 昭57-53785

11

12

実施 例%	Y_1	Y_2	Y_3	-A-	X_1	X_2	R -CHCOOH の位置	R	mp (°C)
26	4-CN	H	H	2-O	H	H	4	Me	105~106 d
27	3-CF ₃	H	H	2-O	H	H	4	Me	Ca 2H ₂ O 155~157
28	4-OH	H	H	2-O	H	H	4	Me	Ca 4H ₂ O 187~189
29	4-OAc	H	H	2-O	H	H	4	Me	Ca 2H ₂ O 132.5~ 133.5
30	4-NHAc	H	H	2-O	H	H	4	Me	142~143 d
31	4-NHCOOEt	H	H	2-O	H	H	4	Me	136~137 d
32	4-NHCOAn	H	H	2-O	H	H	4	Me	206~208 d
33	2-Cl	H	H	2-O	H	H	4	H	133~134 d
34	2-Cl	H	H	2-O	H	H	4	Me	107.5~ 108.5 d
35	3-Cl	H	H	2-O	H	H	4	H	123~124 d
36	3-Cl	H	H	2-O	H	H	4	Me	84~85 d
37	4-Cl	H	H	2-O	H	H	4	H	152~153 d
38	4-Cl	H	H	2-O	H	H	3	Me	110~111
39	4-Cl	H	H	2-O	H	H	4	Me	119~120 d
40	4-Cl	H	H	2-O	H	H	4	Et	92~93
41	4-Cl	H	H	2-S	H	H	4	Me	Al 64~65
42	2-Me	H	H	6-O	H	H	3	Me	65~67
43	3-Me	H	H	6-O	H	H	3	Me	81~82
44	4-Me	H	H	6-O	H	H	3	Me	98~99
45	3-Met	H	H	6-O	H	H	3	Me	69.5~70.5
46	4-Met	H	H	6-O	H	H	3	Me	Ca 1/4H ₂ O 155
47	4-CN	H	H	6-O	H	H	3	Me	120~121
48	4-OH	H	H	6-O	H	H	3	Me	CaH ₂ O 205
49	4-OAc	H	H	6-O	H	H	3	Me	Ca 4H ₂ O 145
50	4-Br	H	H	6-O	H	H	3	Me	119~120
51	2-Cl	H	H	6-O	H	H	3	Me	96~97

(7)

特公 昭57-53785

13

14

実施 例No	Y ₁	Y ₂	Y ₃	-A-	X ₁	X ₂	R -CHCOOH の位置	R	mp (°)
52	3-Cl	H	H	6-O	H	H	3	Me	106~107
53	4-Cl	H	H	6-O	H	H	2	Me	Ca 2H ₂ O 80~81d
54	4-Cl	H	H	6-O	H	H	3	H	116~117
55	4-Cl	H	H	6-O	H	H	3	Me	114~115
56	4-Cl	H	H	6-O	H	H	3	Et	Al 236
57	4-Cl	H	H	6-S	H	H	3	Me	CaH ₂ O 150
58	2-Me	3-Me	H	2-O	H	H	4	Me	86~87d
59	3-Me	4-Me	H	2-O	H	H	4	Me	123~124d
60	3-Me	5-Me	H	2-O	H	H	4	Me	103~104d
61	3・4-ベンゾ		H	2-O	H	H	4	Me	138~139d
62	2-Me	3-Me	H	6-O	H	H	3	H	120~121
63	2-Me	3-Me	H	6-O	H	H	3	Me	115~116
64	2-Me	4-Me	H	6-O	H	H	3	Me	Ca 2H ₂ O 189d
65	2-Me	5-Me	H	6-O	H	H	3	Me	Ca 2H ₂ O 195d
66	2-Me	6-Me	H	6-O	H	H	3	Me	Ca 1.5H ₂ O 202d
67	3-Me	4-Me	H	6-O	H	H	3	Me	90~91
68	3-Me	5-Me	H	6-O	H	H	3	Me	120~121
69	3・4-(CH ₂) ₃ -		H	6-O	H	H	3	Me	122.5~ 123.5
70	2・3-(CH ₂) ₄ -		H	6-O	H	H	3	Me	Ca 1.5H ₂ O 165~166d
71	3・4-(CH ₂) ₄ -		H	6-O	H	H	3	Me	Ca 1.5H ₂ O 169d
72	2・3-ベンゾ		H	6-O	H	H	3	Me	131~132
73	3・4-ベンゾ		H	6-O	H	H	3	Me	120.5~ 121.5

(8)

特公 昭57-53785

15

16

実施 例No	Y ₁	Y ₂	Y ₃	-A-	X ₁	X ₂	R -CHCOOH の位置	R	mp(°C)
74	2-Me	3-Me	5-Me	2-O	H	H	4	Me	125~126d
75	3-Me	4-Me	5-Me	2-O	H	H	4	Me	126~127d
76	2-Me	3-Me	5-Me	6-O	H	H	3	Me	128~129
77	2-Me	4-Me	5-Me	6-O	H	H	3	Me	113~114
78	2-Me	4-Me	6-Me	6-O	H	H	3	Me	135~136
79	3-Me	4-Me	5-Me	6-O	H	H	3	Me	155~156
80	4-i-Pr	H	H	6-O	H	H	3	Me	89~91
81	4-Pr	H	H	6-O	H	H	3	Me	82~83, CaH ₂ O 148~150
82	4-t-Bu	H	H	6-O	H	H	3	Me	112~113
83	4-s-Bu	H	H	6-O	H	H	3	Me	67~71
84	4-Bu	H	H	6-O	H	H	3	Me	CaH ₂ O 140~142
85	2-i-Bu	H	H	6-O	H	H	3	Me	Ca 2H ₂ O 114~119(d)

上記表中で用いられる略号は下記の意味を要す。

Me:メチル基 Met:メトキシ基 Et:エチル基

Pr:プロピル基 Bu:ブチル基 Ac:アセチル基

An:アニリノ基 d:分解点 Ca:カルシウム塩

Al:アルミニウム複合体

実施例 86~87

35 オン酸N-オキシドmp 100~101°C(分解)。

実施例1または2と同様に反応処理し下記の化合物を得る。

2-(6-(4-クロロフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸N-オキシドmp 186~187°C。

2-(2-フェノキシ-4-ピリジル)プロピ